

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 58069812 A

(43) Date of publication of application: 26.04.1983

(51) Int. Cl. A61K 31/16
A61K 31/44
// C07D213/40, C07D213/75

(21) Application number: 56167934
(22) Date of filing: 22.10.1981

(71) Applicant: CHUGAI PHARMACEUT CO LTD
(72) Inventor: HONDA NARIMITSU
NAGAI HIDEAKI
TAKISHIMA AKIKO
KAWAMURA AKINORI
OBATA NORIKO
DAN TAKASHI
KOIZUMI MASUO
MURAKAMI YASUSHI
HINOHARA YOSHIKAZU
NAKANO HIDEKI
TAKAGAKI YOSHIO

(54) BLOOD SUGAR LEVEL DEPRESSING AGENT

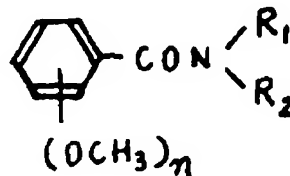
(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a blood sugar level depressing agent containing a compound such as 4-methoxy-N-3-pyridylbenzamide, etc. as an active component, and having excellent blood sugar level depressing effect and long duration of the activity.

CONSTITUTION: The agent contains the compound of formula [R₁ is H or lower alkyl; R₂ is straight-chain, branched-chain or cyclic alkyl, (nuclear-substituted) pyridyl, or pyridylmethyl; n is 1W3] as an active component. The active compound of formula can be pre-

pared easily by reacting an amine with a methoxybenzoyl chloride in the presence of a base such as triethylamine by conventional process. It is administered in an arbitrary form prepared by the conventional means for the preparation of ordinary drug preparation.

COPYRIGHT: (C)1983, JPO&Japio



⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—69812

⑤ Int. Cl.³

A 61 K 31/16

31/44

// C 07 D 213/40

213/75

識別記号

ADP

庁内整理番号

6408—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)4月26日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 血糖降下剤

⑯ 特 願 昭56—167934

⑰ 出 願 昭56(1981)10月22日

⑱ 発 明 者 本多成光

東京都豊島区高田三丁目41番8

号中外製薬株式会社内

⑲ 発 明 者 永井秀明

東京都豊島区高田三丁目41番8

号中外製薬株式会社内

⑳ 発 明 者 滝島章子

東京都豊島区高田三丁目41番8

号中外製薬株式会社内

㉑ 発 明 者 河村明典

東京都豊島区高田三丁目41番8

号中外製薬株式会社内

㉒ 発 明 者 小島範子

東京都豊島区高田三丁目41番8

号中外製薬株式会社内

㉓ 発 明 者 段孝

東京都豊島区高田三丁目41番8

号中外製薬株式会社内

㉔ 出 願 人 中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

㉕ 代 理 人 安藤憲章

最終頁に続く

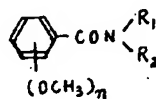
明 細 書

1. 発明の名称

血 糖 降 下 剤

2. 特許請求の範囲

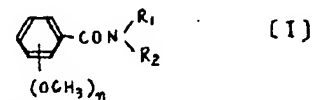
一般式



(式中、R₁は水素原子又は低級アルキル基を示し、R₂は直鎖、分岐鎖又は環式アルキル基、核に置換基を有し得るビリジル基又はビリジルメチル基を示し、nは1～3を示す。)で表わされる化合物を有効成分とする血糖降下剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、次の一般式



(式中、R₁は水素原子又は低級アルキル基を示し、R₂は直鎖、分岐鎖又は環式アルキル基、核に置換基を有し得るビリジル基又はビリジルメチル基を示し、nは1～3を示す。)で表わされる化合物を有効成分とする血糖降下剤の発明である。

上式(I)で表わされる化合物の中には、公知の化合物が含まれるが、それらの記載されている先行文献には血糖降下作用ないしそれを示唆する薬理作用は全く記載されていない。

上式(I)で表わされる本発明の化合物は、例えば、以下の参考例に示すように、アミン類とメトキシベンゾイルクロライド類とを、増基、例えばトリエチルアミンの存在下常法により反応させることにより容易に得ることができる。

参考例.

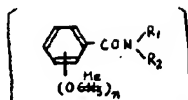
3-アミノピリジン9.4g、トリエチルアミン15ml及びアセトン200mlの混合溶液に、氷冷攪拌下、4-メトキシベンゾイルクロライド17gを徐々に加える。同温度で30分、次いで室温で1時間攪拌後反応溶液を1lの水に注ぎ、析出する結晶をろ取し、水洗後メタノールから再結晶して無色針状晶の4-メトキシ-N-3-ピリジルベンズアミド(化合物1)17.5gを得た。収率77%、融点168~170℃

元素分析値 分子式 $C_{13}H_{12}N_2O_2$ として

| | O | H | N |
|--------|-------|------|-------|
| 理論値(%) | 68.41 | 5.30 | 12.27 |
| 実測値(%) | 68.33 | 5.27 | 12.24 |

上記と同様にして表1の化合物を得た。



表 1.



| No. | -(OMe) _n | R ₁ | R ₂ | 分子式 | 融点 (℃) | 収率 (%) | 元素分析値 | | | |
|-----|---------------------|----------------|----------------|----------------------|-----------|-----------|------------------|--------------|----------------|---|
| | | | | | | | 理論値(%) 実測値(%) | O | H | N |
| 2 | 2-OMe | H | | $C_{13}H_{12}N_2O_2$ | 112~114 | 76 | 68.41 68.49 | 5.30 5.24 | 12.27 12.31 | |
| 3 | " | " | | $C_{14}H_{14}N_2O_2$ | 80~82 | 83 | 69.40 69.32 | 5.83 5.80 | 11.56 11.59 | |
| 4 | " | " | | $C_{14}H_{14}N_2O_2$ | 85~87 | 91 | 70.29 70.24 | 6.29 6.23 | 10.93 10.99 | |
| 5 | 3-OMe | " | | $C_{13}H_{12}N_2O_2$ | 121~122 | 85 | 68.41 68.48 | 5.30 5.36 | 12.27 12.21 | |
| 6 | " | " | | " | 155~156 | 83 | 68.41 68.43 | 5.30 5.31 | 12.27 12.30 | |
| 7 | " | " | | $C_{14}H_{14}N_2O_2$ | 99~101 | 88 | 69.40 69.47 | 5.83 5.79 | 11.56 11.60 | |
| 8 | 4-OMe | " | | $C_{13}H_{12}N_2O_2$ | 131~132 | 79 | 68.41 68.35 | 5.30 5.26 | 12.27 12.31 | |
| 9 | " | " | | $C_{14}H_{14}N_2O_2$ | 150~153 | 65 | 69.40 69.36 | 5.83 5.79 | 11.56 11.52 | |
| 10 | " | " | | " | 71~73 | 68 | 69.40 69.47 | 5.83 5.78 | 11.56 11.58 | |
| 11 | " | " | | " | 61~64 | 77 | 69.40 69.45 | 5.83 5.88 | 11.56 11.63 | |
| 12 | " | " | | $C_{14}H_{14}N_2O_2$ | 136~137 | 82 | 70.29 70.37 | 6.29 6.34 | 10.93 10.89 | |

| | | | | | | | | | |
|----|------------------------|---|--|---|---------|----|----------------|--------------|----------------|
| 13 | 2,3-(OMe) ₂ | H | | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ | 117~118 | 58 | 65.10 65.14 | 5.46 5.49 | 10.85 10.91 |
| 14 | " | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 110~111 | 62 | 66.16 66.12 | 5.92 5.95 | 10.29 10.33 |
| 15 | " | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 111~112 | 67 | 67.11 67.14 | 6.34 6.37 | 9.78 9.75 |
| 16 | 2,4-(OMe) ₂ | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 98~99 | 51 | 66.16 66.11 | 5.92 5.87 | 10.29 10.34 |
| 17 | " | " | | " | 140~141 | 69 | 66.16 66.21 | 5.92 5.96 | 10.29 10.31 |
| 18 | " | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 93~94 | 63 | 67.11 67.15 | 6.34 6.39 | 9.78 9.74 |
| 19 | 2,6-(OMe) ₂ | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 155~156 | 67 | 66.16 66.22 | 5.92 5.97 | 10.29 10.24 |
| 20 | " | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 206~209 | 63 | 67.11 67.07 | 6.34 6.39 | 9.78 9.80 |
| 21 | 3,4-(OMe) ₂ | " | | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ | 84~86 | 79 | 65.10 65.16 | 5.46 5.41 | 10.85 10.87 |
| 22 | " | " | | " | 49~51 | 88 | 65.10 65.08 | 5.46 5.43 | 10.85 10.88 |
| 23 | " | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 122~123 | 63 | 66.16 66.12 | 5.92 5.97 | 10.29 10.24 |
| 24 | " | " | | " | 128~129 | 74 | 66.16 66.19 | 5.92 5.88 | 10.29 10.33 |
| 25 | " | " | | " | 131~132 | 75 | 66.16 66.20 | 5.92 5.96 | 10.29 10.25 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------------------------|---|------|---|---------|----|----------------|--------------|----------------|
| 26 | 3,4-(OMe) ₂ | H | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 69~71 | 63 | 67.11 67.15 | 6.34 6.37 | 9.78 9.77 |
| 27 | " | " | i-Pr | C ₁₃ H ₁₇ NO ₃ | 144~145 | 85 | 64.55 64.59 | 7.68 7.61 | 6.27 6.23 |
| 28 | " | " | n-Bu | C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ | 83~84 | 88 | 65.80 65.78 | 8.07 8.03 | 5.90 5.84 |
| 29 | " | " | s-Bu | " | 127~128 | 83 | 65.80 65.84 | 8.07 8.04 | 5.90 5.93 |
| 30 | " | " | i-Bu | " | 124~125 | 80 | 65.80 65.85 | 8.07 8.11 | 5.90 5.95 |
| 31 | " | " | | C ₁₅ H ₂₁ NO ₃ | 181~182 | 91 | 68.41 68.36 | 8.04 8.07 | 5.32 5.36 |
| 32 | 3,5-(OMe) ₂ | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 96~97 | 85 | 66.16 66.12 | 5.92 5.98 | 10.29 10.32 |
| 33 | " | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 119~120 | 87 | 67.11 67.18 | 6.34 6.37 | 9.78 9.72 |
| 34 | 3,4,5-(OMe) ₃ | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ | 154~156 | 65 | 62.49 62.53 | 5.59 5.64 | 9.72 9.71 |
| 35 | " | " | | " | 157~158 | 77 | 62.49 62.52 | 5.59 5.56 | 9.72 9.73 |
| 36 | " | " | | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ | 115~116 | 58 | 63.56 63.52 | 6.00 6.04 | 9.27 9.25 |
| 37 | " | " | | " | 145~146 | 69 | 63.56 63.51 | 6.00 6.07 | 9.27 9.22 |
| 38 | " | " | | " | 127~128 | 64 | 63.56 63.59 | 6.00 6.03 | 9.27 9.29 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------------------------|------|---|---|---------|----|-------|------|------|
| 39 | 3,4,5-(OMe) ₃ | H |  | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 145~146 | 71 | 64.54 | 6.37 | 8.86 |
| | | | | | | | 64.58 | 6.32 | 8.90 |
| 40 | ' | ' | n-Pr | C ₁₃ H ₁₈ NO ₄ | 114~115 | 73 | 61.64 | 7.56 | 5.53 |
| | | | | | | | 61.60 | 7.59 | 5.57 |
| 41 | ' | ' | i-Pr | ' | 154~155 | 77 | 61.64 | 7.56 | 5.53 |
| | | | | | | | 61.66 | 7.54 | 5.58 |
| 42 | ' | ' | n-Bu | C ₁₄ H ₂₁ NO ₄ | 133~134 | 80 | 62.90 | 7.92 | 5.24 |
| | | | | | | | 62.87 | 7.86 | 5.27 |
| 43 | ' | ' | n-Bu | ' | 162~163 | 75 | 62.90 | 7.92 | 5.24 |
| | | | | | | | 62.95 | 7.94 | 5.20 |
| 44 | ' | ' | t-Bu | ' | 133~134 | 79 | 62.90 | 7.92 | 5.24 |
| | | | | | | | 62.91 | 7.88 | 5.29 |
| 45 | ' | ' | i-Bu | ' | 122~123 | 81 | 62.90 | 7.92 | 5.24 |
| | | | | | | | 62.96 | 7.87 | 5.28 |
| 46 | ' | ' |  | C ₁₆ H ₂₂ NO ₄ | 162~163 | 88 | 65.51 | 7.90 | 4.78 |
| | | | | | | | 65.54 | 7.93 | 4.72 |
| 47 | ' | i-Pr | i-Pr | C ₁₆ H ₂₂ NO ₄ | 127~128 | 72 | 65.06 | 8.53 | 4.74 |
| | | | | | | | 65.11 | 8.59 | 4.71 |

このようにして得られる本発明の化合物は、優れた血糖降下作用を有し、ヒトに対しては0.1~100mg/kgで有効で、1日1回0.1~100mg/kgの投与で24時間以上その効力を持続する。

投与に際しては、通常の製剤化に用いられる慣用手段により所望の剤型に成形された製剤が用いられる。

実施例1

1群5匹の5週令DDY系マウス(雄, 体重25~30g)を16時間絶食後、アロキサン75mg/kgを膀胱内に投与し、48時間後に、本発明化合物(200mg/kg)の水溶液又はけん濁液を経口投与し、150分後に心臓から採血し、グルコースオキシダーゼ法により血中糖量を測定した。測定結果を表2に例示する。

なお、表中の化合物番号は、参考例の化合物番号に対応している。

表 2

| 投与化合物 | 血 糖 値 (mg/dl) mean ± S. D. |
|--------|-------------------------------|
| なし(対照) | 47.8 ± 2.8 ³ |
| 1 | 326 ± 42 ** |
| 3 | 378 ± 31 ** |
| 4 | 364 ± 19 *** |
| 6 | 378 ± 52 * |
| 7 | 412 ± 33 * |
| 12 | 383 ± 28 ** |
| 17 | 345 ± 41 *** |
| 22 | 378 ± 37 ** |
| 25 | 355 ± 46 ** |
| 26 | 336 ± 32 *** |
| 27 | 407 ± 30 * |
| 28 | 402 ± 24 ** |
| 29 | 421 ± 27 * |
| 32 | 416 ± 23 * |
| 33 | 402 ± 34 * |
| 36 | 416 ± 21 ** |
| 38 | 307 ± 43 *** |
| 39 | 412 ± 31 * |
| 41 | 421 ± 28 * |
| 46 | 383 ± 41 ** |

*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001

実施例 2.

4-メトキシ-N-3-ピリジナル

ベンズアミド(化合物1) 100 部

リン酸水素カルシウム 58.5 部

結晶セルロース 50 部

コーンスターチ 40 部

ステアリ酸カルシウム 1.5 部

これらをよく混合し、常法により1錠250mg
に打錠(有効成分100mg含有)し、血糖降下用
錠剤として用いる。

出願人 中外製薬株式会社

代理人 安藤 憲 章



第1頁の続き

⑫発明者 小泉益男
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑬発明者 村上泰
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑭発明者 日野原好和
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑮発明者 中野英樹
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内

⑯発明者 高垣善男
東京都豊島区高田三丁目41番8
号中外製薬株式会社内